

**COMPORTAMIENTO DEL COMPLEMENTO SÉRICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5 QUE SE ENCUENTRAN EN HEMODIÁLISIS EN LOS CENTROS DE CUIDADO RENAL DE B. BRAUN COLOMBIA DURANTE EL PERIODO JULIO 2019 - DICIEMBRE 2019.**

**Jessica Andrea López Posada**

**Universidad Tecnológica de Pereira  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2021**

**COMPORTAMIENTO DEL COMPLEMENTO SÉRICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5 QUE SE ENCUENTRAN EN HEMODIÁLISIS EN LOS CENTROS DE CUIDADO RENAL DE B. BRAUN COLOMBIA DURANTE EL PERIODO JULIO 2019 - DICIEMBRE 2019**

**Autor: Jessica Andrea López Posada**

**Proyecto de Grado para optar por el Título de:  
Especialista en Medicina Interna**

**ASESORES:**

**JOSÉ WILLIAM MARTINEZ** (Asesor metodológico)

Médico, Doctor en Epidemiología clínica, Docente Universidad tecnológica de Pereira.

**ANDRÉS BERNAL BARBOSA** (Asesor temático)

Médico internista-Nefrólogo, Docente Universidad tecnológica de Pereira.

**Universidad Tecnológica de Pereira  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2021**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

---

Dirección del programa

---

Asesor metodológico

---

Asesor temático

---

Jurado

---

Jurado

Pereira, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Tecnológica de Pereira por ser la institución que ha permitido mi formación profesional.

Al Dr. Andrés Bernal Barbosa, Médico Internista Nefrólogo, al Dr. José William Martínez, Doctor en epidemiología clínica por su acompañamiento y asesoría durante todo el tiempo de la ejecución del proyecto.

Al Dr Konniev Rodríguez Director Médico B. BRAUN S.AS Colombia y a los Centros de Cuidado Renal B BRAUN Colombia por permitirme llevar a cabo la investigación.

A David Andrade, Coordinador Nacional de Educación y Epidemiología DE B. BRAUN Colombia S.A.S por su invaluable contribución y asesoría.

A la Dra. Adriana Gómez, bacterióloga y ejecutiva comercial del Laboratorio Clínico López Correa y a la Dra. Luisa Toro Bacterióloga del Laboratorio Clínico López Correa por su valiosa colaboración en el proyecto.

Al Dr. Camilo Esteban Rivera, médico y epidemiólogo clínico por su asesoría durante el desarrollo de este proyecto.

## CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN.....                                | 6  |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                  | 8  |
| 3. OBJETIVOS .....                                  | 9  |
| 3.1. OBJETIVO GENERAL.....                          | 9  |
| 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                     | 9  |
| 4. MARCO TEÓRICO.....                               | 10 |
| 4.1. MARCO REFERENCIAL .....                        | 10 |
| 4.2. MARCO CONCEPTUAL.....                          | 11 |
| 4.3. MARCO POBLACIONAL E INSTITUCIONAL.....         | 12 |
| 4.4. MARCO LEGAL.....                               | 12 |
| 4.5. MARCO BIOÉTICO .....                           | 13 |
| 5. METODOLOGÍA.....                                 | 14 |
| 5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN .....                    | 14 |
| 5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....                      | 14 |
| 5.3. MUESTRA.....                                   | 14 |
| 5.4. UNIDAD DE ANÁLISIS.....                        | 14 |
| 5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....                    | 14 |
| 5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....                    | 15 |
| 5.7. VARIABLES .....                                | 15 |
| 5.8. SESGOS .....                                   | 15 |
| 5.9. LIMITACIONES .....                             | 16 |
| 6. PLAN DE ANÁLISIS .....                           | 16 |
| 6.1. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....             | 16 |
| 6.2. PROTOCOLO DE TOMA DE MUESTRAS LABORATORIO..... | 17 |
| 6.3. TABULACIÓN DE LA INFORMACIÓN .....             | 17 |
| 6.4. PRUEBA PILOTO.....                             | 18 |
| 6.5. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....                | 18 |
| 7. DECLARACIONES DEL INVESTIGADOR .....             | 19 |
| 7.1. DECLARACIÓN ÉTICA .....                        | 19 |
| 7.2. IMPACTO AMBIENTAL.....                         | 19 |
| 8. RESULTADOS .....                                 | 20 |
| 9. DISCUSIÓN.....                                   | 26 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 10.   | CONCLUSIONES .....   | 30 |
| 11.   | BIBLIOGRAFÍA .....   | 31 |
| 12.   | ANEXOS.....  | 36 |
| 11.1. | ANEXO 1. PRESUPUESTO.....                                    | 36 |
| 11.2. | ANEXO 2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....             | 37 |
| 11.3. | ANEXO 3. AVAL DEL COMITÉ DE BIOÉTICA UTP .....               | 40 |
| 11.4. | ANEXO 4. APROBACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN B. BRAUN S.A.S ..... | 41 |

## 1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, multiorgánica de etiología multifactorial, es la enfermedad autoinmune más frecuente en mujeres de edad fértil (15-40 años de edad) (1), con una presentación clínica ampliamente variable, debido a factores genéticos, ambientales, nutricionales, hormonales, e infecciosos que están potencialmente envueltos en la patogénesis y en las diferentes expresiones clínicas cutáneas, cardiovasculares, pulmonares, hematológicas, renales, neurológicas, inmunológicas y musculoesqueléticas de la enfermedad(2-5), por lo que su diagnóstico generalmente es tardío y en muchos de los casos, se asocia a peor pronóstico y altas tasas de mortalidad(6, 7).

El compromiso renal debido a nefritis lúpica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en LES, se presenta en el 60% de casos y es el principal determinante del pronóstico(8, 9). A pesar de la mejoría en la sobrevida en los últimos años, 10% a 30% de los pacientes con nefritis lúpica progresan a Enfermedad renal estadio 5 diálisis (ERC-5D)(9, 10), de forma que el LES representa aproximadamente 1.9% de todos los casos de ERC-5D en Estados Unidos(10) y se han encontrado datos similares en otras poblaciones estudiadas(11). En casos severos genera pérdida de la función renal y requerimiento de terapia de remplazo renal.

Estudios realizados en la década de 1980 y 1990 sobre el pronóstico de pacientes con Enfermedad Renal terminal en pacientes con LES comparado con pacientes sin LES, reportaron peores resultados de la Enfermedad renal terminal en pacientes LES pero también observaron que con el inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) había una disminución de la actividad lúpica, a lo que se le llamó fenómeno “burn out”, descrito por primera vez por Fries y Cols. quienes afirmaron que la actividad clínica y serológica del lupus disminuye en ERC-5D(12), una hipótesis para la que faltan datos (9, 13). Lo que ha llevado a que hoy en día falsamente se asuma que cuando los pacientes con LES presentan evolución a ERC-5D la actividad de la enfermedad desaparece y muchos de estos pacientes no reciben fármacos que controlen la actividad de la enfermedad (9, 13-18).

Los mecanismos fisiopatológicos que han apoyado esta idea asocian la uremia y la disfunción inmune derivada de ella como una explicación de tal remisión(19). Aunque otros autores, consideran que se debe a la activación intravascular repetitiva del complemento por las membranas de hemodiálisis o a la remoción de complejos inmunes por los sistemas fagocíticos localizados en los pulmones durante la hemodiálisis que pueden tener efectos antiinflamatorios(20).

Si bien algunos estudios han demostrado que a medida que los pacientes comienzan terapia de remplazo renal por nefritis lúpica en estadio terminal, comienzan a mostrar menor actividad clínica y serológica de la enfermedad, en algunos casos llevando a remisión parcial; esto no se da en todos los pacientes (9, 13-18). Por ejemplo, en el estudio de Krane y Cols. reportaron la persistencia de actividad lúpica clínica y serológica en ERC-5D; los eventos clínicos que más se presentaron fueron artritis, fiebre, pericarditis y pleuritis(21). Al parecer el tipo de diálisis ofrecido no afecta la desaparición o persistencia de la actividad

de la enfermedad (13-17), pero cuando son llevados a trasplante renal la inmunosupresión ofrecida para evitar el rechazo mantiene los pacientes en remisión con mayor frecuencia, comparado con aquellos que permanecen en diálisis (13-17).

Aunque el complemento no es un marcador específico de LES, la disminución del complemento ayuda a diferenciar a pacientes con actividad de la enfermedad, aunado a la presencia de manifestaciones clínicas, lo cual puede cuantificarse mediante los índices de actividad de la enfermedad y permite clasificar el grado de actividad lúpica y definir el tratamiento (22). El comportamiento del complemento ha sido evaluado en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERC-5D) en hemodiálisis y diálisis peritoneal por diferentes causas (23-34), demostrándose que los niveles de C3 y CH50 tienden a disminuir asociados a la activación de la vía alterna del complemento en estos pacientes, la cual se ha asociado en algunos estudios al compuesto de la membrana dialítica (24, 27, 28, 30, 35), sin poderse reproducir esta hipótesis en todos los estudios por lo cual aún no está claro si existe uno o varios mecanismos asociados a la activación de complemento en estos pacientes.

Un estudio realizado por Jørgensen y Stoffersen (34) evidenció que los pacientes en hemodiálisis tenían niveles de complemento menores que voluntarios sanos e igualmente en el estudio de Myers y Klajman (26) se reportó que los pacientes en hemodiálisis por diferentes causas también presentaban niveles bajos de complemento, pero no se logró correlacionar algún tipo específico de ERC con la hipocomplementemia. En el estudio de González Naranjo y Cols.(36) realizado entre 2000 y 2009 con 15 pacientes en la ciudad de Medellín, Colombia acerca de los factores asociados con actividad lúpica en pacientes con Insuficiencia renal crónica terminal, encontraron que una edad joven y niveles bajos de C3 (pero no de C4) al inicio de la diálisis fueron factores probablemente asociados con actividad lúpica durante la diálisis.



## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta el momento, en pacientes con LES y ERC-5D no se han realizado estudios que correlacionen el comportamiento del complemento antes y después de la hemodiálisis y su validez como marcador de enfermedad activa. Más aun, pese a la evidencia mencionada, hay estudios de pacientes con nefritis lúpica con y sin ERC-5D, en los que la presencia de hipocomplementemia no predijo mortalidad, peor pronóstico o progresión ERC-5D, aun cuando los niveles de complemento eran menores en los grupos de terapia dialítica comparados con pacientes con nefritis y sin terapia de remplazo renal (8, 14-18, 23, 24, 37-40). Ante tal discrepancia de hallazgos en la literatura, dado el uso frecuente en la clínica de la medición de complemento y la falta de validación de los sistemas de puntaje de actividad de la enfermedad en pacientes con ERC-5D en terapia de remplazo renal, que permita diferenciar los pacientes que se benefician de continuar o iniciar terapia inmunomoduladora, se propone evaluar mediante un estudio si los niveles de complemento C3 y C4, medidos antes y después de la hemodiálisis, en los pacientes con LES y ERC-5D presentan una variación, que permita sugerir que dichos cambios son atribuibles a las nuevas membranas de hemodiálisis y por ende el complemento no sería un buen indicador de actividad lúpica.

### **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:**

- ¿Cuál es el comportamiento del complemento en los pacientes con LES en ERC-5D en hemodiálisis de los centros de cuidado renal de B. Braun Colombia en el periodo comprendido entre julio 2019 y diciembre 2019?

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Describir el comportamiento del complemento sérico en los pacientes con LES y ERC-5D que se encuentran en hemodiálisis en los centros de cuidado renal de B. Braun Colombia en el periodo comprendido entre julio 2019 y diciembre 2019 y, su relación con la actividad lúpica.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar socio-demográficamente la población de estudio.
- Evaluar el comportamiento del complemento (C3 y C4) en el tiempo, de los pacientes con LES y ERC-5D, antes y después de la hemodiálisis.
- Correlacionar el comportamiento de los niveles de complemento con la actividad lúpica.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. MARCO REFERENCIAL

La nefropatía lúpica (NL) es un factor pronóstico en los pacientes con LES, dado el aumento importante en morbilidad y mortalidad. Aproximadamente el 20% de los pacientes con NL progresan a ERC-5D en los primeros 10 años del diagnóstico requiriendo TRR (41, 42), pero de estos 10% a 28% recuperan posteriormente la función renal y suspenden la diálisis(17). La actividad del LES después del desarrollo de ERC-5D ha sido objeto de múltiples estudios, los cuales han reportado una disminución en la actividad clínica y serológica del LES después de la progresión de la progresión a ERC-5D. Los primeros en describir este fenómeno fueron Fries y Cols. quienes lo llamaron “burn out”, sin embargo, estudios posteriores cuestionaron esta teoría(12).

En el estudio de Cheigh y Cols.(18) el 55,4% de los pacientes presentaban actividad clínica al año de haber iniciado diálisis y 6.5% a los 5 años. De forma similar la actividad serológica disminuyó durante la diálisis. Rodby y Cols.(14) informaron la persistencia de actividad clínica y serológica del LES en siete de ocho pacientes que recibían diálisis peritoneal. Igualmente, Krane y Cols.(21) informaron la persistencia de actividad lúpica en pacientes con ERCT. En 1990 Nossent y Cols.(43) estudiaron una cohorte de 55 pacientes, encontrando que el número de pacientes con alta actividad lúpica no renal (SLEDAI>10), disminuyó, pero el número de pacientes con baja actividad no renal (SLEDAI 1-10) no cambió significativamente, demostrando que la actividad lúpica no era abolida completamente en pacientes con ERT-T y diálisis. Aunque hay que tener presente que algunos hallazgos clínicos de LES como serositis, anemia, leucopenia y fiebre también son complicaciones de la uremia y la diálisis, por lo tanto, se podrían atribuir erróneamente a actividad lúpica. Por esto, en tales circunstancias cuando las manifestaciones ocurren en presencia de otros hallazgos clínicos o serológicos de LES y/o no responden a la diálisis, lo más probable es que sean por actividad lúpica. En una revisión de la literatura, Mojcik y Klippel encontraron que 18 de 70 muertes (25.7%) en pacientes con LES eran directamente atribuibles a la actividad lúpica(44).

Entre las teorías que se plantean para explicar tal disminución en la actividad lúpica de los pacientes en ERC-5D en hemodiálisis, están la alteración inmunológica derivada de la uremia y la activación intravascular repetitiva del complemento. La uremia per se, se asocia con diversas alteraciones, por un lado, altera la inmunidad innata y adaptativa, y, por otro lado, induce un proceso inflamatorio y de inmunoactivación debido al aumento en la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) y antiinflamatorias (IL-10) por disminución en la depuración renal y/o incremento en la producción inducido por toxinas urémicas y estrés oxidativo lo que contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La alteración en la inmunidad innata consiste en la afectación de los tres tipos de receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmune innato y en el impacto generado sobre la capacidad bactericida de los neutrófilos, mientras que en el sistema inmune adaptativo disminuye la proliferación de células T y acelera la apoptosis de los linfocitos B(19).

Por otro lado, el complemento es un sistema que se activa por el contacto con complejos inmunes, con moléculas (proteínas, carbohidratos o lípidos) de las superficies celulares de microorganismos o por activación de lectinas asociadas a manosa o restos de carbohidratos de las bacterias, virus, levaduras y parásitos(45) Las membranas biocompatibles y la retrodifusión de endotoxinas genera activación del sistema de complemento y de leucocitos de pacientes en hemodiálisis, estos últimos se adhieren a la membrana de hemodiálisis generando leucopenia(19) y disminución en los niveles de C3 pero no se han documentado cambios en C4 lo que sugiere que la vía clásica del complemento no es afectada por las membranas de hemodiálisis.

En Colombia existen a la fecha pocos estudios sobre LES en los que intentan describir las características de la población afectada por esta enfermedad, contando con 4 estudios científicos importantes, de los cuales dos son originarios de la ciudad de Medellín y dos de la ciudad de Bogotá. En dos de ellos, uno realizado en Hospital Militar de la ciudad de Bogotá en el año 2003 (46), encontraron que las alteraciones renales están dentro de las manifestaciones más frecuentes de LES tanto para mujeres como para hombres y en el segundo estudio, descriptivo de corte transversal realizado en 2011 en dos Hospitales de Bogotá (47), el Hospital Militar Central y el Hospital Universitario de La Samaritana, reportan la prevalencia de los criterios de LES del American College of Rheumatology para la población estudiada, encontrando Alteraciones Renales en el 41.3% de pacientes. Además de estos estudios, no se encontraron datos en Colombia sobre LES y su comportamiento clínico y serológico en Enfermedad Renal Terminal, diálisis y trasplante.

#### **4.2. MARCO CONCEPTUAL**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:** Es una enfermedad autoinmune, multisistémica, crónica, de severidad variable, con un amplio espectro de presentaciones clínicas que compromete casi todos los órganos y tejidos. Es caracterizada por una respuesta inmune contra antígenos nucleares endógenos. Para efectos de la presente investigación, deben cumplirse los criterios clasificatorios SLICC 2012(48).

**ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL (ERC-5D):** La ERC se define, según las guías de la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), como: (1) daño estructural y/o funcional del riñón, por un período de  $\geq 3$  meses, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), que se manifiesta por anormalidades patológicas, o marcadores de daño renal como alteraciones en sangre, en orina o en estudios de imagen; (2) una RFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por  $\geq 3$  meses, con o sin daño renal (10). La ERC-5D se presenta cuando la TFG es  $< 15$  mL/ min/1,73 m<sup>2</sup> y se requiere TRR.

**TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL (TRR):** es un proceso artificial que reemplaza la función neuroendocrina del riñón en pacientes con falla renal, removiendo residuos y el exceso de fluidos del cuerpo. Incluye técnicas como hemodiálisis intermitente, hemodiálisis y hemofiltración continuas y diálisis peritoneal. Todas estas modalidades, intercambian solutos y remueven fluidos desde la sangre usando diálisis y filtración a través de

membranas permeables. Otras indicaciones para TRR, además de la falla renal, incluyen anomalías electrolíticas o trastornos ácido base y la remoción de toxinas dializables(49).

**SISTEMA DE COMPLEMENTO:** consiste en una red de proteínas estrechamente regulada que tiene un papel importante en la defensa del huésped y la respuesta inflamatoria. La activación del complemento resulta en opsonización de patógenos y su remoción por fagocitos, así como, lisis celular. La activación inapropiada del complemento y deficiencias de proteínas de complemento son la causa de base de muchas enfermedades como Lupus eritematosos sistémico y Asma(45). Para la presente investigación, se hará medición de C3 y C4, proteínas del complemento que representan la vía alternativa y la vía clásica, respectivamente. Las cuales son usadas según recomendaciones de las guías internacionales más recientes como marcadores de actividad lúpica junto con otros parámetros definidos en el índice de actividad de LES (SLEDAI).

**SLEDAI:** es un índice que mide la actividad de la enfermedad en LES, consiste en 24 variables clínicas y de laboratorio de 9 órganos y sistemas. Tiene varias versiones, entre ellas SELENA-SLEDAI y SLEDAI 2K. Para el presente estudio se usará para medir actividad lúpica el SLEDAI-2K, el cual ha demostrado validez, fiabilidad y sensibilidad en múltiples estudios. Es un determinante importante de la acumulación de daños y es altamente predictivo de mortalidad dentro de un período de 6 meses(50).

**SLEDAI NO RENAL:** Índice SLEDAI al que se le excluyen los parámetros de evaluación de función renal(36).

**RECAÍDAS DE ACTIVIDAD LÚPICA:** una recaída de lupus o “flares” del término en inglés, se define como un incremento medible en la actividad de la enfermedad en uno o más órganos o sistemas, involucrando empeoramiento o nuevo inicio de síntomas y signos clínicos y/o medidas de laboratorio. La severidad de la recaída se define como aquellas que amenazan un órgano o la vida y por tanto requieren hospitalización para terapia inmunosupresora agresiva(51). Se considera recaída con un índice de actividad SLEDAI 2K mayor a cuatro (>4)(52).

#### **4.3. MARCO POBLACIONAL E INSTITUCIONAL**

El presente estudio se realizará en los pacientes con LES con ERC-5D que se encuentren en hemodiálisis en los diferentes centros de cuidado renal B. Braun Colombia entre julio 2019 y diciembre 2019.

#### **4.4. MARCO LEGAL**

Resolución N° 8430 de 1993. Plantea que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el respeto a su dignidad y a la protección de sus

derechos y bienestar, y se debe de contar con el consentimiento informado, por escrito del sujeto de investigación o de su representante legal. El consentimiento informado es el acuerdo por escrito mediante el cual el sujeto de investigación autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios, riesgos a que se someterá, con la capacidad de libre elección sin coacción alguna.

#### **4.5. MARCO BIOÉTICO**

En cumplimiento de las normas establecidas dentro de la resolución 008430 para la investigación en salud, la presente investigación se rige bajo el respeto a la dignidad, la protección de los derechos e integridad de la población objeto de estudio, con el fin de promover acciones que generen conocimiento sobre el comportamiento de marcadores serológicos como el complemento en los pacientes con LES que se encuentran en hemodiálisis.

La información obtenida será procesada de manera confidencial y únicamente con fines investigativos garantizando de esta manera la privacidad de cada participante en los procesos de recolección, análisis y resultados de la investigación. Esta investigación es de tipo analítico longitudinal y se clasifica como una investigación con riesgo mínimo, se elaboró un consentimiento informado personal para la recolección de la información. El proyecto recibió aprobación por el comité de bioética en investigación de la Universidad Tecnológica de Pereira (Anexo 3).

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional analítico longitudinal.

### **5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes con LES en ERC-5D que se encuentran en hemodiálisis en los centros de cuidado renal de B. Braun en Colombia en el periodo comprendido entre julio 2019 y diciembre 2019. Se realizó un muestreo por teorema central y se reclutaron 30 pacientes.

### **5.3. MUESTRA**

La población de pacientes con LES en ERC-5D que se encuentran en hemodiálisis son aproximadamente 60 pacientes en B. Braun Colombia, distribuidos en 7 sedes. Hasta el momento no conocemos la proporción de pacientes con LES en ERC-5D que consumen complemento durante la hemodiálisis. Esta investigación pretende conocer la proporción de pacientes que consumen el complemento. Dicha proporción se asume por teorema central del límite cuando se distribuyen aproximadamente normal. Partiendo del hecho que la proporción es desconocida para Colombia y con un nivel de confianza del 90% y un máximo del muestreo al 10% tendríamos que  $n_0 = Z^2 pq / e^2$ , donde  $p=0.65$  es el valor que nos da el máximo tamaño de muestra, con base en un estudio retrospectivo de casos y controles de Ribeiro y cols. donde el 65% de pacientes con LES en ERC-5D en hemodiálisis consumieron complemento durante la hemodiálisis (11). Con  $Z=90\%:1.64$  y  $q=0.35$ . Tenemos que la muestra de pacientes es de  $n_1:30$ .

### **5.4. UNIDAD DE ANÁLISIS**

Cada sujeto con LES y ERC-5D en hemodiálisis en los centros de cuidado renal de B. Braun en Colombia y que cumplieron los criterios de inclusión.

### **5.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Personas con LES y ERC-5D que lleve más de 3 meses en hemodiálisis.
- Personas mayores de 18 años.
- Personas que firmen el consentimiento informado.

- Personas que cumplan criterios SLICC 2012 para LES y criterios KDOQI para ERC-5D.

## **5.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Datos incompletos o de mala calidad al momento de diligenciar el instrumento de recolección de la información.
- Personas que tengan otras patologías autoinmunes o inflamatorias concomitantes con LES.
- Personas con neoplasia maligna.
- Personas con infecciones crónicas (VIH, Hepatitis B y C, Sífilis, Tuberculosis)

## **5.7. VARIABLES**

- Variables sociodemográficas: Edad, género, etnia, estado civil, estrato socioeconómico, nivel educativo, lugar de residencia, ciudad de realización de hemodiálisis.
- Variables relacionadas al LES y ERC-5D: edad al Diagnóstico de LES, edad al inicio de diálisis, tiempo transcurrido desde inicio de hemodiálisis, número de exacerbaciones de LES desde el inicio de la diálisis, número de pacientes con actividad lúpica no renal SLEDAI > 4 en los 3 meses previos a la toma de muestras de laboratorio, puntaje de SLEDAI máximo antes del inicio de diálisis, puntaje de SLEDAI-no renal clínico, actual. Los puntos de corte del SLEDAI clínico para definir actividad fueron: 0-3 puntos sin actividad; 4-5 puntos actividad leve; 6-12 actividad moderada y  $\geq 13$  actividad severa.
- Las recaídas por actividad lúpica definidas previamente en el marco teórico se clasificaron como severas si requerían hospitalización y no severas, aquellas que implicaban empeoramiento sintomático, pero no requerían hospitalización.
- Variables serológicas: niveles séricos de C3 y C4 antes de iniciar sesión de diálisis y al finalizar la sesión. Niveles de anti-DNA consignados en historia clínica en los 6 meses previos.

## **5.8. SESGOS**

Errores sistemáticos:



- Sesgo de selección: dado que la presente investigación no incluye todos los pacientes con nefropatía lúpica en hemodiálisis en Colombia, sino que solo es válido para los centros de cuidado renal de B. Braun.
- Sesgo de información: para el control de sesgos de información B. Braun tiene estandarizados los procesos de toma, análisis y reporte de pruebas de laboratorio. Además, cuenta con guías de práctica clínica y protocolos de manejo para definir los criterios diagnósticos y terapéuticos de tal manera que el proceso de toma de datos clínicos que sustenta las medidas terapéuticas está estandarizado. Las historias clínicas son de obligatorio diligenciamiento, las evaluaciones hechas a las historias son de buena calidad. Consideramos que la probabilidad de un sesgo de información atribuible a los registros es muy baja. Con relación a la medición de complemento, los procesos de toma de muestra, el procesamiento de datos está estandarizado en los centros de cuidado renal y cuenta con control de calidad, por esto consideramos que el sesgo de información es de bajo riesgo.

### **5.9. LIMITACIONES**

El presente estudio no es aleatorizado por lo tanto se esperaban muchos confusores, los cuales se ajustaron en un análisis multivariado. Como el complemento fue una variable de distribución normal se ajustaron los confusores a un modelo de regresión múltiple para medidas repetidas.

## **6. PLAN DE ANÁLISIS**

### **6.1. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Previo a la recolección de la información se usó un consentimiento informado, posterior a ello se tomó la muestra pre-diálisis de los niveles de C3 y C4 directamente de sitio de catéter de hemodiálisis, realizada por personal de enfermería entrenado, fue transportada siguiendo todos los protocolos y cadena de frío de las muestras para su posterior análisis en laboratorio con métodos estandarizados. Durante la sesión de hemodiálisis se realizó un interrogatorio dirigido a cada sujeto, empleando un formato diseñado por los investigadores (Anexo 2), que incluyó información sociodemográfica, los niveles de complemento y otros aspectos relacionados con la enfermedad que pudieran ser suministrados por la persona, además se revisaron los registros de historia clínica para completar la información. Al finalizar la sesión de hemodiálisis, nuevamente se tomaron muestras de laboratorio para medir C3 y C4, bajo las mismas precauciones mencionadas para las muestras pre-diálisis.

## **6.2. PROTOCOLO DE TOMA DE MUESTRAS LABORATORIO**

**CUIDADOS Y RECOMENDACIONES:** Se realiza un adecuado lavado de manos quirúrgico y mantener una técnica aséptica durante todo el procedimiento. Se debe utilizar un campo estéril para evitar tener contacto con áreas circundantes que ofrezca el riesgo de contaminación, colocar mascarilla al paciente y realizar desinfección del trayecto y sitio de conexión de equipos de infusión al catéter. Se utilizará la vía proximal para la obtención de la muestra en catéteres multilúmenes o de la fistula A-V según sea el caso.

Cumplir con las recomendaciones de manejo de elementos cortopunzantes: No reenfundar agujas, disponer y utilizar adecuadamente el contenedor para cortopunzantes, no transportar jeringas con agujas. En caso de accidente con riesgo biológico, avisar inmediatamente según las recomendaciones del protocolo de accidente de trabajo con riesgo biológico institucional.

**EQUIPO:** Bata, gorro y mascarilla con protección ocular, guantes estériles, equipo de asepsia (antiséptico, gasas y guantes estériles), frascos para almacenamiento de muestras, jeringas estériles.

**TÉCNICA DE RECOLECCIÓN:** Primero se debe limpiar el tapón del frasco colector con alcohol al 70% antes de puncionar para envasar la muestra. Se extraen 10 cc de sangre por medio de vacutainer.

**IDENTIFICACIÓN DE MUESTRAS:** Toda muestra debe ser etiquetada con los siguientes datos básicos: 1. Nombre completo y edad del paciente. 2. Número de historia clínica que en algunas instituciones corresponde al documento de identificación. 3. Servicio donde está ubicado el paciente. 4. Tipo de muestra y sitio anatómico. Por ejemplo, sangre obtenida a través de catéter venoso central, etc. 5. Fecha y hora de recolección. 6. Iniciales de la persona que obtiene la muestra.

**TRANSPORTE:** Se recomienda transportar en los primeros 15-30 minutos de la recolección, a temperatura ambiente, para evitar evaporación, desecación y exposición a condiciones ambientales. El personal encargado del transporte está capacitado adecuadamente para mantener la muestra en términos de tiempo y características hasta su entrega al área de análisis. Se rechazarán muestras sin identificar, con transporte demorado o en caso de estar repetidas.

## **6.3. TABULACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Los datos recolectados por medio de los formatos serán tabulados en hoja de cálculo de Microsoft Excel ® y posterior a ello se analizó en el programa estadístico STATA ® Versión 14.1 Licencia de la Universidad Tecnológica de Pereira.

#### **6.4. PRUEBA PILOTO**

Se aplicó el formato de recolección de datos al 10% de la población estudio, en el centro de cuidado renal de B. Braun Pereira, con el propósito de evaluar la calidad de las preguntas, el tiempo que toma la realización de cada encuesta y para identificar los posibles errores.

#### **6.5. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Se realizó un análisis exploratorio de datos para organizar la información, identificar patrones, características generales errores y/o valores extremos. Se realizó un análisis univariado para cada una de las variables. Para las variables cualitativas se estimaron razones, proporciones y tasas. Adicional a esto se determinó para las variables cuantitativas medidas de dispersión, tendencia central y distribución de frecuencias. Para evaluar la distribución normal del nivel de complemento sérico, que corresponde a nuestro desenlace, se realizó la prueba de Shapiro-Wilk, como los datos de complemento pre-diálisis y pos-diálisis distribuyeron de forma normal se realizó una T-student pareada.

## **7. DECLARACIONES DEL INVESTIGADOR**

### **7.1. DECLARACIÓN ÉTICA**

El proyecto recibió aprobación por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de “Investigación con Riesgo Mínimo”, según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Este proyecto es definido como de riesgo mínimo, ya que implica la extracción de una muestra de sangre del catéter que conecta la fistula arteriovenosa (o el catéter central) a la máquina de diálisis, por lo tanto, no se requieren nuevas punciones diferentes a las que ya se realizan para la sesión de hemodiálisis. El complemento será un examen que se realizará como parte de los estudios de laboratorio que se toman de rutina mensualmente a todos los pacientes de la unidad renal, por lo tanto, no se requieren punciones ni muestras de sangre adicionales a las rutinarias. Los riesgos o complicaciones no son derivados de la investigación como tal, sino que son inherentes a la realización de la diálisis y están relacionados a la manipulación de fistula o el catéter, como sangrado, formación de hematomas, inflamación o infecciones.

### **7.2. IMPACTO AMBIENTAL**

Dadas las características de esta investigación, se declara que no hubo impacto negativo en el medio ambiente. En este orden de ideas y acogiendo lo planteado en el tratado de Kioto, nos comprometimos a realizar en lo posible, el manejo de la información y realización de encuestas, en medios electrónicos, para disminuir el gasto de papel utilizado. En casos de uso papel, se promovió el reciclaje de este.

## 8. RESULTADOS

Este es un estudio multicéntrico, realizado en 7 centros de cuidado renal de B. Braun Colombia. Desde junio 2019 hasta diciembre 2019 hubo 32 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica y ERC-5D en hemodiálisis en los diferentes centros, de los cuales se reclutaron 30 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y estaban localizados en las sedes de Pereira, Armenia, Medellín, Bello y Bogotá. En las sedes de Cúcuta y Popayán no se encontraron pacientes con nefritis lúpica para ese periodo de tiempo.

Entre las características sociodemográficas (ver tabla 1), la mayoría fueron mujeres, la mediana de edad fue de 41 años y la mediana de duración en hemodiálisis fue de 5,53 años. La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial, seguido en menor proporción por hipotiroidismo e insuficiencia cardíaca y solo dos pacientes tenían diagnóstico de síndrome antifosfolípido. Los pacientes diabéticos no fueron excluidos para evitar reducción de la muestra, solo hubo una paciente con diabetes mellitus la cual fue diagnosticada posterior a la nefritis lúpica y al inicio de la hemodiálisis, por lo cual se descartó que la diabetes fuera la causa de la ERC-5D. Adicionalmente dos pacientes incluidos en el estudio eran usuarios de sustancias psicoactivas, uno consumía heroína intravenosa y bazuco, el otro tenía consumo de bazuco. Respecto al tratamiento de LES, 66,7% recibían terapia esteroidea y 36,6% Cloroquina y/o Azatioprina.

| <b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas de los pacientes Total de pacientes (n=30) |            |
|--|------------|
| Edad, <i>media</i> (IQR) años  | 41 (20-74) |
| <b>Género n (%)</b>  |            |
| Hombres  | 6 (20)     |
| Mujeres  | 24 (80)    |
| <b>Etnia n (%)</b>   |            |
| Mestizo  | 27 (90)    |
| Negro  | 2 (6,7)    |
| Indígena   | 1 (3,3)    |
| <b>Ciudad n (%)</b>  |            |
| Pereira  | 4 (13,3)   |
| Armenia  | 2 (6,6)    |
| Medellín   | 9 (30)     |

|   |             |
|---|-------------|
| Bello   | 5 (16,6)    |
| Bogotá  | 10 (33,3)   |
| Duración de LES <i>mediana</i> (IQR) años       | 11,1 (2-30) |
| Duración hemodiálisis <i>mediana</i> (IQR) años | 5,53 (1-14) |
| <b>Comorbilidades n (%)</b>                     |             |
| Diabetes  | 1 (3,3)     |
| HTA   | 24 (80)     |
| Falla cardíaca                                  | 4 (13,3)    |
| Hipotiroidismo                                  | 6 (20)      |
| Cáncer  | 0           |
| SAF   | 2 (6,6)     |
| Otras autoinmunes                               | 0           |
| <b>Tratamiento de LES n (%)</b>                 | 23 (76,7)   |
| Glucocorticoides                                | 20 (66,7)   |
| Cloroquina/<br>Hidroxiclороquina                | 7(23,3)     |
| Azatioprina                                     | 6 (20)      |
| Micofenolato mofetil                            | 0           |

Se interrogó la presencia de síntomas de LES desde el inicio de la hemodiálisis hasta la actualidad (tabla 2), y de los 30 pacientes, 22 (73,3%) afirmaron haber presentado algún tipo de síntoma. La mitad de los pacientes tuvieron artritis, siendo el síntoma más frecuente, seguido por las manifestaciones mucocutáneas y hematológicas. También se reportaron manifestaciones neuropsiquiátricas con una frecuencia menor del 10%. Algunos síntomas más inespecíficos como pleuritis, pericarditis, fiebre, cefalea, psicosis, convulsiones y citopenias fueron atribuidos a LES, solo si se presentaban en conjunto con otros síntomas de actividad lúpica y después de haber descartado causas alternativas.

| <b>Tabla 2.</b> Síntomas de LES durante periodo de hemodiálisis n (%) |           |
|---|-----------|
| Artritis  | 15 (50)   |
| Alopecia  | 13 (43,3) |
| Aftas orales  | 10 (33,3) |
| Trombocitopenia   | 10 (33,3) |
| Leucopenia  | 10 (33,3) |
| Exantema  | 8 (26,7)  |
| Anemia hemolítica   | 5 (16,7)  |
| Fiebre  | 5 (16,7)  |
| Pleuritis   | 4 (13,3)  |
| Pericarditis  | 3 (10)    |
| Convulsión  | 3 (10)    |
| Psicosis  | 1 (3,3)   |
| Síndrome mental orgánico  | 1 (3,3)   |
| Alteraciones visuales   | 1 (3,3)   |
| Cefalea lúpica  | 1 (3,3)   |
| Vasculitis de SNC   | 1 (3,3)   |
| ACV   | 0         |

Las recaídas de la enfermedad se presentaron en dos tercios de los pacientes, y en la mitad de los casos las recaídas fueron severas (ver tabla 3). El 46,7% de los pacientes han presentado por lo menos una recaída y el 20% dos o más recaídas. Las recaídas más frecuentes fueron las mucocutáneas y articular seguido por hematológicas y serositis. Al momento del interrogatorio se calculó el SLEDAI 2K para medir la actividad lúpica actual, no se tuvo en cuenta los parámetros renales por encontrarse en hemodiálisis ni serológicos por no disponibilidad de anti-dsDNA, solo se puntuaron los aspectos clínicos del SLEDAI. La mayoría de los pacientes se encontraban sin actividad lúpica, casi un tercio de los pacientes tenían actividad leve, 10% tenían actividad moderada y ninguno tuvo actividad severa.

| <b>Tabla 3.</b> Recaídas de LES y actividad de la enfermedad |           |
|--|-----------|
| Recaídas n (%)   |           |
| Total  | 20 (66,6) |
| Severas  | 10 (50)   |
| No severas   | 10 (50)   |
| Tipo de recaída n (%)  |           |
| Hematológica   | 10 (33,3) |
| Mucocutánea  | 16 (53,3) |
| Articular  | 15 (50)   |
| Serositis  | 5 (16,7)  |
| Pericarditis   | 2 (6,7)   |
| Vasculitis   | 1 (1)     |
| Actividad lúpica actual (SLEDAI 2K) n (%)                    |           |
| Sin actividad  | 18 (60)   |
| Actividad leve   | 9 (30)    |
| Actividad moderada   | 3 (10)    |
| Actividad severa   | 0         |

### **Consumo de C3 y C4 prediálisis y posdiálisis**

El C3 prediálisis se encontró consumido en el 70% de los pacientes mientras el C4 solo en el 10% de los pacientes. Se realizó un gráfico para evaluar la distribución de los datos, en el cual se observó que la diferencia entre los valores prediálisis y posdiálisis de C3 y C4 se distribuyeron en forma normal. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk en la que tanto la diferencia entre los valores prediálisis y posdiálisis de C3 y C4, como los valores individuales de C3 - C4 prediálisis y C3 - C4 posdiálisis siguen una distribución normal. Por lo cual tuvimos la evidencia suficiente para realizar una prueba T pareada, en la cual se encontró que la media de C3 prediálisis fue de 76,3 mg/dl y la de C3 posdiálisis fue de 84,6



mg/dl con una diferencia de -8,3 mg/dl, t de Student de - 4.6767, con un aumento de los niveles posdiálisis, que fue estadísticamente significativa con una  $p < 0.0001$ . De forma similar para C4, la media prediálisis fue de 18,81 mg/dl y la media posdiálisis de 21,07 mg/dl, diferencia de -2.26, t de Student de -4,5385 con un aumento de los valores C4 posdiálisis que fue estadísticamente significativo con una  $p < 0.0001$ . Del anterior análisis estadístico se concluye que hubo un aumento significativo en la media de las mediciones de C3 y C4 posdiálisis con respecto a los valores prediálisis.

### **Análisis bivariado y multivariado**

Se analizó la presencia de recaídas con respecto al uso de glucocorticoides (GCs) y Fármacos anti reumáticos modificadores de enfermedad (FARME), de los 20 pacientes que presentaron recaídas, 16 estaban usando GCs y esta asociación fue estadísticamente significativa. La asociación entre el uso de Cloroquina, Azatioprina y el compuesto de todas las terapias no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 4**

| Recaídas | Tratamiento de LES  |    |       | GCs  |    |       | Cloroquina  |    |       | Azatioprina  |    |       |
|----------|---|----|-------|--|----|-------|---|----|-------|--|----|-------|
|          | Si  | No | Total | Si   | No | Total | Si  | No | Total | Si   | No | Total |
| Si       | 17  | 3  | 20    | 16   | 4  | 20    | 5   | 15 | 20    | 4  | 16 | 20    |
| No       | 6   | 4  | 10    | 4  | 6  | 10    | 2   | 8  | 10    | 2  | 8  | 10    |
| Total    | 23  | 7  | 30    | 20   | 10 | 30    | 7   | 23 | 30    | 6  | 24 | 30    |
|          | OR 3,77, IC 95%<br>(0.4607335 - 32.42903) Fisher's P = 0.1432 |    |       | OR 6, IC 95%<br>(0.8603026 - 43.99063) Fisher's P = 0.0387 |    |       | OR 1.33, IC 95%<br>(0.1646918 - 16.86436) Fisher's P = 0.5712 |    |       | OR 1, IC 95%<br>(0.1125365 - 13.29476) Fisher's P = 0.6736 |    |       |

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando se contrastó la presencia de recaídas de LES con otras variables como edad, raza, género, duración de LES, duración de hemodiálisis, valores de complemento o actividad lúpica por SLEDAI. También se analizó mediante chi cuadrado la asociación del consumo de complemento con los síntomas de LES, las recaídas y la actividad lúpica actual y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre la mediana de la duración de la hemodiálisis y el consumo del complemento.

## 9. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en nuestra región sobre el comportamiento del complemento en los pacientes con nefritis lúpica en hemodiálisis, donde la diferencia en la medición del C3 y C4 prediálisis y posdiálisis con las membranas de diálisis actuales no ha sido estudiada ya que la mayoría de los estudios datan de las décadas de los 80, 90 y 2000, cuando las membranas de diálisis eran menos biocompatibles. Históricamente se ha aceptado que, una vez el paciente con LES empieza la TRR, la actividad de la enfermedad disminuye o incluso cesa, pero muchos autores han encontrado persistencia de síntomas y actividad serológica en ERC-5D(9, 13-18, 36), por lo que el presente estudio informa acerca de los síntomas de actividad lúpica, así como las recaídas de LES que los pacientes han presentado durante la hemodiálisis.

En nuestro estudio, no hubo consumo del complemento posterior a la hemodiálisis, por el contrario, hubo un aumento significativo en los valores posdiálisis de C3 y C4 en una proporción similar entre los pacientes. Lo anterior tiene implicaciones clínicas importantes, ya que, en el contexto apropiado, el complemento sigue siendo una herramienta válida en los pacientes con LES en TRR para ayudar a diferenciar síntomas de actividad lúpica de los síntomas asociados a la diálisis. La mayoría de los pacientes del estudio, tenían el C3 prediálisis consumido probablemente de forma crónica, en estos pacientes también se observó una diferencia en la medición pre y posdiálisis. En la literatura encontramos que este consumo crónico puede tener varias explicaciones, la primera es que los niveles de C3 tienden a disminuir después de 12 meses de inicio de diálisis debido a la activación repetitiva del complemento en cada sesión de hemodiálisis; otro mecanismo que hay que considerar es que los pacientes con LES pueden tener deficiencias adquiridas de algún componente del complemento, ya sea por una activación mediada de forma inmune que consume más proteínas de complemento que las que el hígado y otros tejidos pueden sintetizar o también por falta de inhibición como ocurre con la ausencia de Factor I o Factor H, resultando en una activación desregulada y depleción de los componentes de la vía alternativa que llevan a deficiencia secundaria de C3(53,54). Es necesario aclarar que, en nuestro estudio, posterior a la recolección y durante el transporte de las muestras sanguíneas se mantuvo una temperatura inferior a 2°C por lo cual se descarta que fenómenos térmicos hayan consumido el complemento.

Con relación a la interpretación del complemento cuando hay consumo crónico, en su estudio Birmingham y Cols. encontraron que los pacientes que basalmente ya tenían el complemento consumido, éste se consumió aún más durante los periodos de recaída de LES, lo que sugiere que, el efecto de consumo que produce la enfermedad se mantiene y sigue siendo interpretable en casos de recaídas. Este estudio incluyó 71 pacientes con Nefritis lúpica, se realizó seguimiento con medición bimensual complemento C3 y C4 por tres años, para determinar su relación con las recaídas renales, en los resultados ocurrieron 70 recaídas, con consumo del complemento en dos tercios de los casos, sensibilidad de 70% y 49% para C3 y C4 respectivamente, AUC de 0.74 para C3 y 0.65 para C4, concluyendo que la medición aislada no ofrece mayor utilidad diagnóstica para predecir una recaída de nefritis lúpica inminente(55), estos resultados son similares a los obtenidos en

el estudio de Moroni y Cols. en el cual también se realizó medición del complemento y otros biomarcadores de forma longitudinal(56). De ambos se infiere que, si se interpreta en el contexto clínico adecuado, el complemento puede ayudar al diagnóstico de recaídas de LES, pero como medición aislada su utilidad disminuye, por tanto, en la práctica clínica podría ser necesario conocer de antemano el valor basal de complemento del paciente con el fin de que se puedan detectar cambios en mediciones periódicas posteriores que facilite la interpretación de la prueba en el contexto de un consumo crónico. Por último, hay que tener en cuenta que la precisión del complemento puede disminuir por varios factores que influyen los valores plasmáticos (inflamación, variabilidad genética individual en la expresión, síntesis y catabolismo) e incluso algunos pacientes pueden tener valores normales al momento del diagnóstico de LES, por lo cual se ha planteado que la medición de los productos de clivaje del complemento refleja de forma más precisa su activación, pero la inestabilidad de estos productos hace técnicamente difícil su medición en la práctica clínica(57, 58) en cambio la medición de las proteínas intactas C3 y C4 es fácil y está ampliamente disponible, además, es un biomarcador validado en las diferentes escalas de actividad lúpica.

En el presente estudio, no hubo asociaciones estadísticamente significativas entre el consumo del complemento prediálisis y síntomas de LES o recaídas de la enfermedad y con respecto al aumento significativo observado en los valores de C3 y C4 posdiálisis, es un hallazgo que no había sido reportado previamente en otros estudios ni referenciado en la literatura.

La mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron síntomas de LES en algún momento de la hemodiálisis, así como recaídas de la enfermedad, las cuales en la mitad de los casos necesitaron hospitalización. Dado que muchos de los síntomas de LES son inespecíficos y pueden confundirse con síntomas de complicaciones de la hemodiálisis, estos síntomas fueron interrogados e interpretados por el investigador principal, el cual realizó un interrogatorio completo, dirigido y una revisión de la historia clínica aplicando escalas objetivas y validadas internacionalmente como SLICC 2012 para corroborar el diagnóstico y SLEDAI 2K para las recaídas, de forma que para atribuirlos a LES, dichos síntomas debían presentarse en conjunto con otros síntomas de actividad lúpica y haber descartado causas alternativas que pudiesen explicar mejor el cuadro clínico.

Al igual que lo expuesto previamente por algunos autores(9, 59), en nuestro estudio también hubo persistencia de actividad lúpica posterior al inicio de la hemodiálisis, donde 73,3% de los pacientes presentaron algún tipo de síntoma de LES. En una revisión sistemática de la literatura acerca del curso de LES en ERC-5D realizada por Mattos y Santiago quienes revisaron 24 estudios retrospectivos publicados entre 1973 y 2011, observando en 15 estudios una reducción importante en la actividad clínica y/o serológica, pero en 9 estudios la actividad de la enfermedad persistió e incluso en algunos fue mayor, también en muchos estudios se reporta que las recaídas de LES se presentan más en el primer año de inicio de diálisis(59).

Los principales síntomas reportados en nuestro estudio fueron artritis, manifestaciones cutáneas y hematológicas, siendo las dos últimas las que con más frecuencia llevaron a

recaída clínicamente significativa. Estos hallazgos son acordes a la literatura internacional, donde uno de los estudios pioneros que analizó la persistencia de actividad lúpica en ERC-5D es el de Krane y Cols. que incluyó 19 pacientes con LES con ERC-5D y reportó la persistencia de actividad lúpica clínica y serológica posterior al inicio de la TRR tanto hemodiálisis (5 de 7 pacientes) como diálisis peritoneal (4 de 5 pacientes) y posterior al trasplante renal (5 de 7 pacientes); los eventos clínicos fueron expresados en tasa de eventos por 1000 personas por meses de observación, los más frecuentes fueron artritis (30/1000 personas-meses), fiebre (27/1000 personas-meses), pleuritis (25/1000 personas-meses) y pericarditis (20/1000 personas-meses), los síntomas mucocutáneos y hematológicos no fueron tan frecuentes(21). Posteriormente otros autores como Ribeiro y Cols. encontraron en una cohorte brasileña de 57 pacientes, la persistencia de actividad lúpica en 49% de pacientes en ERC-5D, los síntomas más prevalentes fueron los mucocutáneos (33%), artritis (18%), hematológicos (11%) y poliserositis (7%) (11), muy similar a lo reportado en nuestro estudio y acorde a otros autores que previamente habían documentado el curso clínico de LES en ERC-5D como Pahl y Cols. Rodby y Cols. Stock y Cols. y Bruce y Cols. Muchos de estos estudios se incluyeron en la revisión sistemática de Mattos y Santiago(14, 15, 59-61).

En Colombia se encontró un estudio observacional de González Naranjo y Cols. que evaluó 15 pacientes con LES en TRR cuyo objetivo fue identificar los factores asociados a actividad lúpica, encontrando que 8 pacientes (53,5%) tuvieron exacerbaciones de LES extrarrenales, 6 pacientes tuvieron poliartritis y 5 pacientes síntomas mucocutáneos, seguido por poliserositis y síntomas hematológicos. Los pacientes que presentaron exacerbaciones fueron significativamente más jóvenes al inicio de la diálisis (mediana de edad 22,4 años vs 30,6 años;  $p=0,021$ ) y tenían más consumo de C3 los que tuvieron actividad lúpica durante la diálisis que quienes permanecieron inactivos 63.5 mg/ dl (57.5-67.5) vs 90 mg/ dl (87.5-105),  $p = 0.006$ (36). En nuestro estudio no hubo una asociación estadísticamente significativa entre las recaídas de LES y factores como edad, genero, raza, consumo de complemento y tiempo en hemodiálisis.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran el tamaño reducido de muestra, la recolección retrospectiva de datos sobre recaídas y persistencia de síntomas, ya que pudo haber un subregistro de la información. Tampoco se realizó medición de calidad de vida como parte de la evaluación de la carga de enfermedad. Otra limitación fue la falta de disponibilidad de anti-dsDNA en la mayoría de los pacientes para el cálculo completo del SLEDAI, pero aun así logramos demostrar actividad lúpica en el 40% de los pacientes al momento del interrogatorio con los parámetros clínicos disponibles. Este dato debe ser interpretado con cautela, ya que, se usaron los puntos de corte estándar del SLEDAI completo, por lo cual se pudo haber subestimado la verdadera severidad. Lo anterior denota una importante carga de morbilidad en esta población y la necesidad de cambiar el concepto transmitido por los estudios de Fries y Cols. en la década de los ochenta, que hace alusión a la disminución de la actividad lúpica en ERC-5D, con el fin de tratar adecuadamente los síntomas de la enfermedad, mejorando calidad de vida, evitando complicaciones y costos de hospitalización.

Aún, después de casi 30 años de la publicación de los estudios sobre la persistencia de actividad lúpica en ERC-5D, sigue habiendo subutilización de FARME y ausencia de seguimiento por reumatología y otras especialidades que hacen parte del manejo multidisciplinario. Esto se evidenció en un estudio publicado recientemente por Salgado Guerrero y Cols. en el que se analizó retrospectivamente una cohorte de 59 pacientes entre 2010 y 2017 con LES y ERC-5D, se comparó la actividad clínica y serológica de LES antes y después de la ERC-5D, así como el uso de Hidroxicloroquina. Se encontró que 11 (44%) pacientes persistieron con síntomas posterior a inicio de diálisis, llamativamente 9 pacientes que no tenían síntomas prediálisis desarrollaron manifestaciones clínicas extrarrenales de LES posterior al inicio de la diálisis. Respecto al uso de Hidroxicloroquina, de los 42 pacientes que tenía actividad lúpica posdiálisis, 62% estaban con Hidroxicloroquina y era más probable que estos pacientes continuaran seguimiento por reumatología (26 [87%] vs 17 [61%],  $p = 0.024$ ), también tenían una frecuencia más alta de artritis (10 [32%] vs 1 [4%],  $p = 0.005$ ), manifestaciones de SNC (6 [20%] vs 1 [4%],  $p = 0.055$ ) y más alta frecuencia de uso concomitante de terapia inmunosupresora (22 [71%] vs 12 [43%],  $p = 0.029$ )(62). En nuestro estudio, solo el 23,3% de los pacientes estaba recibiendo Cloroquina/Hidroxicloroquina, un porcentaje muy inferior al que lo necesita teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes han presentado síntomas de LES durante la hemodiálisis. Se encontró que hubo una asociación estadísticamente significativa entre el uso de GCs y mayor número de recaídas, lo que probablemente se explica porque aquellos que tuvieron más recaídas y enfermedad más severa tuvieron más prescripción de GCs, siendo consecuencia y no causa de una mayor actividad lúpica. Respecto a otros tipos de inmunosupresores no hubo asociación estadísticamente significativa con la actividad lúpica y las recaídas, tal vez por un bajo poder estadístico para detectar diferencias en relación con el tamaño reducido de muestra y el bajo número de pacientes que se encontraban recibiendo fármacos anti reumáticos modificadores de enfermedad.

Entre las fortalezas están que es el primer estudio que mide el complemento antes y después de la hemodiálisis y resalta su rol como biomarcador serológico de diagnóstico y seguimiento en LES, el cual sigue vigente en los pacientes con ERC-5D para evaluar actividad y ayuda a diferenciar recaídas por LES de síntomas de uremia o complicaciones de la hemodiálisis, en un contexto clínico apropiado. Este estudio además demuestra la importancia de un manejo multidisciplinario, evitando que el cuidado del paciente se fragmente por sistemas afectados y permitiendo un abordaje integral en concordancia con el carácter sistémico que tienen las enfermedades reumatológicas.

## 10.CONCLUSIONES

- El complemento sérico sigue siendo un instrumento útil y confiable en los pacientes con LES y ERC estadio 5D dado que no hubo consumo posterior a la hemodiálisis. Su uso como biomarcador serológico de LES para el seguimiento se encuentra vigente en las diferentes sociedades internacionales y está incluido en las escalas de actividad lúpica.
- La medida basal y seriada del complemento sérico puede ser una herramienta más precisa para el diagnóstico de las recaídas que un valor aislado, en los pacientes con consumo crónico de complemento.
- En una proporción importante de los pacientes con LES y ERC estadio 5D hay persistencia de actividad lúpica independiente del tiempo en hemodiálisis, por lo cual estos pacientes deberían continuar en seguimiento por Reumatología y especialidades afines como la medicina interna para lograr un abordaje integral. Además, hay una subutilización de FARME por lo cual es importante evaluar e individualizar cada paciente para definir el potencial beneficio de su uso y el tipo de terapia.
- El concepto de “Burn out” en los pacientes con LES que inician en hemodiálisis debería ser abandonado dada la creciente evidencia en los estudios sobre la persistencia de la actividad lúpica.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006;45(suppl\_3):iii3-iii4.
2. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *The Lancet*. 2013;382(9894):819-31.
3. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine*. 2004;83(1):1-17.
4. Crispín JC, Liossis S-NC, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang Y-T, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends in molecular medicine*. 2010;16(2):47-57.
5. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(29).
6. Muñoz-Grajales C, Franco CJV, Hernández JDM, Peñaranda LFP. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, evolución, complicaciones y mortalidad. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2014;21(2):65-9.
7. Maury DMS, Escobar MR, Naranjo LAG, García ALV, Vahos CHM, Duque GMV. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2014;21(4):183-92.
8. Tang Y, Qin W, Peng W, Tao Y. Development and validation of a prediction score system in lupus nephritis. *Medicine*. 2017;96(37).
9. Inda-Filho A, Neugarten J, Putterman C, Broder A, editors. Improving Outcomes in Patients with Lupus and End-Stage Renal Disease. *Seminars in dialysis*; 2013: Wiley Online Library.
10. Sabucedo AJ, Contreras G, editors. ESKD, transplantation, and dialysis in lupus nephritis. *Seminars in nephrology*; 2015: Elsevier.
11. Ribeiro FM, Leite MAP, Velarde GC, Fabris CL, Santos RC, Lugon JR. Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *American journal of nephrology*. 2005;25(6):596-603.
12. Fries JF, Powers R, Kempson RL. Late-stage lupus nephropathy. *The Journal of rheumatology*. 1974;1(2):166-75.



13. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *The American journal of the medical sciences*. 2013;346(4):319-23.
14. Rodby RA, Korbet SM, Lewis EJ. Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *The American journal of medicine*. 1987;83(4):613-8.
15. Pahl M, Vaziri N, Saiki J, Upham T, Ness R. Chronic Hemodialysis in End-Stage Lupus Nephritis: Changes of Clinical and Serological Activities. *Artificial organs*. 1984;8(4):423-8.
16. Moon S, Park H, Kwok S, Ju J, Kim H, Park S. Predictors of end-stage renal disease and recurrence of lupus activity after initiation of dialysis in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:31-9.
17. Coplon NS, Diskin CJ, Petersen J, Swenson RS. The Long-Term Clinical Course of Systemic Lupus Erythematosus in End-Stage Renal Disease. *New England Journal of Medicine*. 1983;308(4):186-90.
18. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, Tapia L, Sullivan JF, Stubenbord W, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *American Journal of Kidney Diseases*. 1990;16(3):189-95.
19. González Naranjo LA, Vásquez GM, Ramírez Gómez LA. End-Stage Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2009;16(2):167-82.
20. Cucchiari D, Graziani G, Ponticelli C. The dialysis scenario in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;29(8):1507-13.
21. Krane NK, Burjak K, Archie M, O'Donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases*. 1999;33(5):872-9.
22. Wu H, Zeng J, Yin J, Peng Q, Zhao M, Lu Q. Organ-specific biomarkers in lupus. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(4):391-7.
23. Young G, Kendall S, Brownjohn A. Complement activation during CAPD. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8(12):1372-5.
24. Tang S, Leung J, Chan L, Tsang A, Chen C, Zhou W, et al. Regulation of complement C3 and C4 synthesis in human peritoneal mesothelial cells by peritoneal dialysis fluid. *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;136(1):85-94.
25. Rus H, Cristea A, Gherman M, Manasia M. Activation of the complement system in the course of chronic hemodialysis. *Revista de medicina interna, neurologie, psihiatrie, neurochirurgie, dermato-venerologie Medicina interna*. 1982;34(3):275.
26. Myers B, Klajman A. Levels of serum complement components in patients undergoing renal dialysis. *Israel journal of medical sciences*. 1975;11(4):335-9.

27. Miranda VM, Miranda RM, Guerra L, Magro C. The influence of the geometry of the dialyzer and the composition of the dialysate in activating the complement system. *Nephron*. 1990;54(1):26-31.
28. Innes A, Farrell A, Burden R, Morgan A, Powell R. Complement activation by cellulosic dialysis membranes. *Journal of clinical pathology*. 1994;47(2):155-8.
29. Hauser A-C, Derfler K, Stockenhuber F, Janata O, Balcke P. Generation of the membrane attack complex during haemodialysis: impact of classical and alternative pathway components. *Clinical Science*. 1990;79(5):471-6.
30. Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(14):878-82.
31. González MA, Aubia J, Mirapeix E, López JP, Revert L. Hemodialysis and complement (author's transl). *Medicina clinica*. 1979;72(7):276-9.
32. Dodd N, Vergani D, Turney J, Parsons V, Weston M, editors. Complement activation and C1q binding activity in hemodialysis. *Proc EDTA*; 1981.
33. Borawski J, Naumnik B, Myśliwiec M. Serum  $\alpha$ 1-Antitrypsin But Not Complement C3 and C4 Predicts Chronic Inflammation in Hemodialysis Patients. *Renal failure*. 2003;25(4):589-93.
34. Anker Jørgensen K, Stoffersen E. The complement system in uremia. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1980;14(3):279-82.
35. Hernández MR, Galán AM, Cases A, Lopez-Pedret J, Pereira A, Tonda R, et al. Biocompatibility of cellulosic and synthetic membranes assessed by leukocyte activation. *American journal of nephrology*. 2004;24(2):235-41.
36. González Naranjo LA, Rodríguez Padilla LM, Ramírez Gómez LA. Factors Associated with Activity of Systemic Lupus Erythematosus in End-Stage Renal Disease. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2009;16(3):265-75.
37. Stone JH. End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis, and the outcome of transplantation. *Lupus*. 1998;7(9):654-9.
38. Goo YS, Park HC, Choi HY, Kim BS, Park YB, Lee SK, et al. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei medical journal*. 2004;45:199-206.
39. Gamba G, Quintanilla L, Chew-Wong A, Correa-Rotter R. Clinical course and prognostic factors in lupus nephropathy. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2000;52(4):397-405.
40. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(11):890-5.

41. Goulet J, MacKenzie T, Levinton C, Hayslett J, Ciampi A, Esdaile J. The longterm prognosis of lupus nephritis: the impact of disease activity. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(1):59-65.
42. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 1982;25(6):601-11.
43. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *The American journal of medicine*. 1990;89(2):169-74.
44. Mojcić CF, Kuppel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*. 1996;101(1):100-7.
45. Sarma JV, Ward PA. The Complement System. *Cell and tissue research*. 2011;343(1):227-35.
46. Santacruz OOR, Patiño JDL, Sánchez PV, Álvarez IDO, Motta LF, Oñate RRV. Descripción de una cohorte de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en un Hospital de Bogotá-Colombia. *REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA*. 2003;10(4):266-76.
47. Medina JE, Mora C, Jaimes DA, Arbeláez AM, Valencia Toro PA, Salazar RE, et al. Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico por medio de SELENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF-36. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2013;20:211-7.
48. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR textbook on rheumatic diseases*, Geneva, Switzerland: European League Against Rheumatism. 2012:476-505.
49. Fleming GM. Renal replacement therapy review: past, present and future. *Organogenesis*. 2011;7(1):2-12.
50. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):183.
51. Ruperto N, Hanrahan L, Alarcon G, Belmont H, Brey R, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011;20(5):453-62.
52. Castrejón I, Tani C, Jolly M, Huang A, Mosca M. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):85-95.
53. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, Koretzky G. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, 2-Volume Set: Elsevier; 2020.

54. Poppelaars F, Faria B, Gaya da Costa M, Franssen CF, van Son WJ, Berger SP, et al. The complement system in dialysis: a forgotten story? *Frontiers in immunology*. 2018;9:71.
55. Birmingham D, Irshaid F, Nagaraja H, Zou X, Tsao B, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus*. 2010;19(11):1272-80.
56. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(2):234-7.
57. Ramsey-Goldman R, Li J, Dervieux T, Alexander RV. Cell-bound complement activation products in SLE. *Lupus science & medicine*. 2017;4(1).
58. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A review of complement activation in SLE. *Current Rheumatology Reports*. 2021;23(3):1-8.
59. Mattos P, Santiago MB. Disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end-stage renal disease: systematic review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2012;31(6):897-905.
60. Bruce I, Hallett D, Gladman D, Urowitz M. Extrarenal disease activity in systemic lupus erythematosus is not suppressed by chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(7):1490-4.
61. Stock Jr GG, Krane NK. Treatment of end-stage renal disease due to lupus nephritis: comparison of six patients treated with both peritoneal and hemodialysis. *Adv Perit Dial*. 1993;9(147):51.
62. Guerrero MS, Jimenez AL, Dobrowolski C, Mowrey WB, Goilav B, Wang S, et al. Systemic lupus Erythematosus activity and Hydroxychloroquine use before and after end-stage renal disease. *BMC nephrology*. 2020;21(1):1-7.

## 12. ANEXOS

### 11.1. ANEXO 1. PRESUPUESTO

|  |                   |
|--|-------------------|
|  |                   |
| <b>COMPUTADORES Y TECNOLOGÍA</b>   | 3,000,000         |
| <b>PAPELERIA</b>   | 500,000           |
| <b>MUESTRAS DE LABORATORIO: 98000 COP/paciente (56 pacientes) que incluye:</b><br>-Toma de muestra por personal<br>-Transporte<br>-Procesamiento<br>-Reporte | 5'488,000         |
| <b>VIATICOS Y DESPLAZAMIENTO</b>   | 3'000,000         |
| <b>RECURSO HUMANO (INVESTIGADORES)</b>   | 11,500,000        |
| <b>TOTAL</b>   | <b>23,488,000</b> |
| <b>Porcentaje financiado con recursos propios:</b>   | <b>100%</b>       |

## 11.2. ANEXO 2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Comportamiento del complemento en pacientes con Lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal crónica en estadio terminal que se encuentran en hemodiálisis en B. Braun

### DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

- **Nombre:**
- **Cédula:**
- **Edad:**
- **Sexo:**
- **Raza:**
- **Fecha de nacimiento:**
- **Lugar de nacimiento:**
- **Lugar de residencia:**
- **Teléfono:**
- **Estado civil Casado(a)**\_\_ Soltero(a) \_\_ Unión libre \_\_ Separado(a)\_\_ Viudo(a)\_\_
- **Hijos:** Si\_ No\_ ¿Cuántos? \_\_
- **Escolaridad:** Primaria\_\_ Secundaria\_\_ Técnico\_\_ Tecnología\_\_ Profesional\_\_ Posgrado\_\_
- **Ocupación:**

### ASPECTOS DE LA ENFERMEDAD:

- Edad al momento del diagnóstico de LES:
- Edad al momento del diagnóstico de Nefropatía lúpica:
- Biopsia renal: SI\_\_ NO\_\_
- Clase de nefropatía lúpica (última Biopsia):
- Tiempo que lleva en hemodiálisis (meses):
- Fístula A-V o Catéter:
- ¿Ha recibido diálisis peritoneal? Si \_\_ No\_\_ ¿Cuánto tiempo?
- Unidad renal a la que asiste:
- Niveles de complemento previos:
  - Posterior a inicio de hemodiálisis:
  - Previo al inicio de hemodiálisis:

### COMPLEMENTO MEDIDO:

- Complemento T0:
- Complemento T1:

**COMORBILIDADES:**

- Cáncer:
- Diabetes:
- Infecciones:
- Otra enfermedad autoinmune:
- Otras:

**MEDICAMENTOS ACTUALES:**

---



---



---

**SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD:**

- Síntomas de LES en el último mes:
- Síntomas de LES en los últimos 6 meses:
- Síntomas de LES en el último año:
- Recaídas de LES desde ingreso a hemodiálisis:
- Hospitalizaciones por LES desde inicio de hemodiálisis:
- Puntaje de SLEDAI registrado en historias clínicas previas a inicio de hemodiálisis:
- Puntaje de SLEDAI actual:

**PARACLÍNICOS DISPONIBLES (LOS MÁS RECIENTES):**

- Anti-DNA:
- Hemograma:

## PUNTAJE SLEDAI 2K DE ACTIVIDAD LÚPICA

| Puntuación              | SLEDAI | Descriptor   | Definición   |
|-------------------------|--------|--|--|
| 8                       |        | Convulsiones   | De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.  |
| 8                       |        | Psicosis   | Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos  |
| 8                       |        | Sdme orgánico-cerebral   | Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.. |
| 8                       |        | Alteraciones visuales  | Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.   |
| 8                       |        | Alt. Pares craneales   | De reciente comienzo, motor o sensitivo.   |
| 8                       |        | Cefalea lúpica   | Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.   |
| 8                       |        | AVC  | De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.  |
| 8                       |        | Vasculitis   | Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.  |
| 4                       |        | Miositis   | Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.   |
| 4                       |        | Artritis   | Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.  |
| 4                       |        | Cilindros urinarios  | Cilindros hemáticos o granuloso.   |
| 4                       |        | Hematuria  | >5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.   |
| 4                       |        | Proteinuria  | > 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.   |
| 4                       |        | Piuria   | > 5 leucocitos/c. Excluir infección.   |
| 2                       |        | Exantema nuevo   | Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.   |
| 2                       |        | Alopecia   | De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.   |
| 2                       |        | Úlceras bucales  | De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.  |
| 2                       |        | Pleuritis  | Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.  |
| 2                       |        | Pericarditis   | Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.  |
| 2                       |        | Complemento  | Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.   |
| 2                       |        | Anti DNA   | > 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.  |
| 1                       |        | Fiebre   | > 38°C. Excluir infección.   |
| 1                       |        | Trombopenia  | < 100.000 plaquetas/mm3.   |
| 1                       |        | Leucopenia   | < 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.   |
| <b>PUNTUACION TOTAL</b> |        | <i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i> |  |



### 11.3. ANEXO 3. AVAL DEL COMITÉ DE BIOÉTICA UTP

|   |   |
|---|---|
|    | <p>UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE<br/>PEREIRA</p> <p>COMITÉ DE BIOÉTICA</p> |
| <p><b>NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE PROYECTO CON RIESGO</b></p>   |   |
| <p>Pereira, 01 de abril del 2019</p>  |   |
| <p>Señor(a)<br/>Investigador Principal</p>  |   |
| <p>Referencia: proyecto "Comportamiento del complemento sérico en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal crónica en estadio terminal que se encuentran en hemodiálisis en Dialyser durante el periodo julio 2019 - diciembre 2019".</p>   |   |
| <p>El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, ubicado en el edificio 1, oficina 1ª-404 en la carrera 27 #10-02 del barrio Los Álamos de Pereira, con teléfono (6) 3137114, en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según acta No. 06, punto 4.1, numeral 4.1.1, ha aprobado el proyecto "<b>Comportamiento del complemento sérico en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal crónica en estadio terminal que se encuentran en hemodiálisis en Dialyser durante el periodo julio 2019 - diciembre 2019</b>", clasificado como investigación con <b>RIESGO MINIMO</b>. El CBE-UTP deja constancia de lo siguiente:</p>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Los autores del proyecto están calificados para ejecutarlo.</li><li>• El proyecto posee las condiciones bioéticas y científicas adecuadas y justifica la relación entre los riesgos y los beneficios predecibles para los participantes.</li><li>• El consentimiento informado escrito contiene la información requerida y los autores establecen claramente cómo entregarán la información a los participantes.</li><li>• El proceso de selección e inclusión de los participantes queda claramente establecido.</li><li>• Los autores están comprometidos en que cualquier cambio substancial en el proyecto original o la aparición de un evento adverso serio debe ser reportado al CBE-UTP tan pronto como sea posible por el investigador principal, para las consideraciones y pronunciamientos pertinentes.</li></ul> |   |
| <p>El CBE-UTP se acoge a las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la investigación en seres humanos (resolución 8430 de 1993, resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki). El CBE-UTP cuenta con <b>13</b> miembros activos y considera quórum a la presencia de la mitad más uno de sus miembros.</p>  |   |
| <p>Atentamente,</p>    |   |
| <p>Carlos Alberto Isaza Mejía<br/>Presidente Comité de Bioética<br/>Universidad Tecnológica de Pereira</p>  |   |
| <p><small>TEL: 801.480.035 - 9 / A.A: 997 / Correo: info@utp.edu.co / Fax: 321.3296 / Dirección: Cra 27 No 10 - 02 Los Álamos - Pereira - Risaralda - Colombia / www.utp.edu.co</small></p> <p><small>Reconocimiento como Institución de Alta Calidad por el Ministerio de Educación Nacional 2013 - 2015</small></p>   |   |

# 11.4. ANEXO 4. APROBACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN B. BRAUN S.A.S

|   |  |   |   |   |  |
|---|--|---|---|---|--|
|    |  | Study Submission Form<br>(studies@bbraun.com)   |   | Page<br>1 of 2  |  |
| Submitted by B. Braun employee:   |  |   |   | Study site:   |  |
| Dept./Name: Konniev Rodriguez Valero<br>Date of submission: Medical Director B. Braun Avitum<br>Columbia<br>July 25, 2019   |  | Name: Colombia Avitum<br>Med. Discipline: Nephrology, in all Avitum centers<br>Address / ACO 01 to 07<br>e-mail address: Andres<br>Bernalbernalandres16@gmail.com<br>bernalandres16@gmail.com |   |   |  |
| Are any results of own experiences or previous studies available? <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no<br>If yes, please enclose the relevant documents!   |  |   |   |   |  |
| Responsible Division at B. Braun:<br><input type="checkbox"/> Hospital Care <input checked="" type="checkbox"/> Medical Technology<br><input type="checkbox"/> Aesculap <input type="checkbox"/> Out Patient Market   |  |   |   | Product category:<br><input type="checkbox"/> Clinical nutrition <input type="checkbox"/> Volume replacement<br><input type="checkbox"/> Generics <input type="checkbox"/> Medical device<br>Other avitum |  |
| 1. Title of the study:<br>Behavior of the serum complement levels in patients with systemic lupus erythematosus and end-stage renal disease in hemodialysis in BBraun Dialyser Colombia during July 2019 - December 2019.   |  |   |   |   |  |
| 1.1 Primary endpoint / hypothesis:<br>Describe the behavior of serum complement levels in patients with systemic lupus erythematosus and end-stage renal disease who are on hemodialysis in the Dialyser renal unit in the period between July 2019 and December 2019 and its possible relationship with lupus activity.  |  |   |   |   |  |
| 1.2 Study design:   |  |   |   |   |  |
| Blinding:<br><input checked="" type="checkbox"/> open <input type="checkbox"/> single <input type="checkbox"/> double<br>Phase:<br><input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV<br><input checked="" type="checkbox"/> post-marketing surveillance / observational study<br>Number of centers:<br><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input checked="" type="checkbox"/> more than 3 |  |   | Randomized:<br><input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no<br>Controlled:<br><input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no<br>Conduct:<br><input checked="" type="checkbox"/> prospective <input type="checkbox"/> retrospective<br>Type:<br><input type="checkbox"/> parallel-group <input type="checkbox"/> cross-over <input checked="" type="checkbox"/> single group |   |  |
| 1.3 Study outline (including calculated sample size, study product(s), concomitant medication, secondary criteria, methods and study schedule):<br>All patients with SLE in CKD-T on hemodialysis will be recruited in all renal units of Dialyser in Colombia in the period between July 2019 and December 2019  |  |   |   |   |  |
| 1.4 Ethics:<br>Ethics approval; comment, if required:<br><input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no  |  |   |   |   |  |
| 1.5 Support:  |  |   |   |   |  |
| Financial support required:<br><input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no<br>If yes, cost estimate: Currency:  |  |   | Other support required:<br><input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no<br>If yes, please specify:   |   |  |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>2. Evaluation and decision (for internal use only):</b> |   |   |
| Date of decision<br>2019-08-05                             | Name/Signature<br>Prof. Dr. C. Barth<br>CMO <i>C. Barth</i> | Name/Signature<br>Dr. B. Weise<br>Medical Manager <i>B. Weise</i> |
| <b>2.1 Evaluation:</b>                                     |   |   |
|  |   |   |
| Study idea relevant for B. Braun?                          | <input checked="" type="checkbox"/> yes                     | <input type="checkbox"/> no                                       |
| Study conduct according to GCP necessary?                  | <input checked="" type="checkbox"/> yes                     | <input type="checkbox"/> no                                       |

|                  |   |                |
|------------------|---|----------------|
| <b>B   BRAUN</b> | Study Submission Form<br>(studies@bbraun.com) | Page<br>2 of 2 |
|------------------|---|----------------|

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>2.2 Decision:</b>                               |   |  |
| <input type="checkbox"/> Rejected                  | <input checked="" type="checkbox"/> Immediate action approved<br><b>Assigned to:</b><br>Dept./Name: Konniev Rodriguez Valero<br>Medical Director B, Braun Avitum Columbia | <input type="checkbox"/> For later consideration<br><b>To be resubmitted by:</b><br>Dept./Name:<br><b>Date for resubmission:</b> |
| <b>2.3 Reasons for decision:</b>                   |   |  |
| Study has potential to improve patient care        |   |  |
| Study Submission Form.dot / Bericht_e (04-10/0001) |   |  |